

Eficacia del ácido hialurónico en crema al 0.2% en el tratamiento de úlceras por presión grados III y IV en pacientes hipoalbuminémicos: serie de 8 casos

Hyaluronic acid 0.2% cream for the treatment of pressure ulcers (stages III-IV) in patients with hypoalbuminemia: An 8 case series

Claudia Sáenz Corral,* Ma. Rosy Fabián Victoriano,** Ximena Garrido Espíndola,**
Adriana Lozano-Platonoff,*** José Contreras Ruiz ****

*Residente de dermatología de segundo año.

** Enfermera terapeuta enterostomal.

*** Investigadora y Médica Adjunta.

**** Médico Adscrito y Coordinador.

Clínica Interdisciplinaria de Cuidado de Heridas y Estomas (CICHE).
División de Dermatología del Hospital General Manuel Gea González.

Fecha de aceptación: julio 2010

RESUMEN

ANTECEDENTES: las úlceras por presión son cada vez más frecuentes en la consulta dermatológica. Hay poco conocimiento entre los dermatólogos sobre la fisiopatología y el manejo de las mismas, existiendo así múltiples tratamientos, pocos de los cuales han sido debidamente evaluados. El ácido hialurónico es un componente de la matriz extracelular, presente de manera natural en el organismo. Se ha publicado que las úlceras no cicatrizan en presencia de hipoalbuminemia.

OBJETIVOS: evaluar la eficacia del ácido hialurónico en el tratamiento de úlceras por presión estadios III-IV en pacientes hipoalbuminémicos.

MATERIAL Y MÉTODOS: ocho pacientes consecutivos con úlceras por presión e hipoalbuminemia, que acudieron a la Clínica Interdisciplinaria de Cuidado de Heridas y Estomas (CICHE) fueron tratados con aplicación diaria de ácido hialurónico en crema al 0.2% durante un periodo máximo de 6 semanas. La eficacia de la terapia fue evaluada mediante medición de las lesiones y descripción del lecho de la herida.

RESULTADOS: la topografía más frecuente de las úlceras fue sacra. La cifra promedio de albúmina fue de 2.2 g/dL (1.4 a 2.9). Todos los pacientes respondieron de manera favorable con disminución en el tamaño. La mayoría de las úlceras presentaban más de 50% de granulación al inicio, excepto una que presenta-

ABSTRACT

ANTECEDENTS: Pressure ulcers (PU) are frequently seen in dermatologic clinics. There is lack of knowledge of the pathophysiology and proper treatment of these entities, and therefore there are multiple treatments, very few of which have been carefully evaluated. Hyaluronic acid is a wound matrix component, naturally existing in body tissues and, as it has been previously published, wounds will not heal in the presence of hypoalbuminemia. We present this study to evaluate the efficacy of hyaluronic acid in the treatment of stage III and IV pressure ulcers in patients with hypoalbuminemia.

MATERIAL and methods: Eight consecutive patients with pressure ulcers and hypoalbuminemia, who came to the Wound Healing Center, were treated with daily application of 0.2% hyaluronic acid cream for a period of maximum 6 weeks. The efficacy of the therapy was evaluated by wound measurements and the characteristics of pressure ulcers.

RESULTS: The most frequent location of the ulcers was the sacrum. The average albumin levels were 2.2 g/dL (1.4 to 2.9). All patients responded favorably with wound size decrease. Most of the ulcers had more than 50% granulation tissue, except one that had 100% fibrin. At the end of the trial, all had more than 50% granulation. No side effects or contact dermatitis were observed.

CORRESPONDENCIA

Dr. José Contreras Ruiz ■ contruiz@gmail.com
Clínica Interdisciplinaria de Cuidado de Heridas y Estomas (CICHE), División de Dermatología,
Hospital General Dr. Manuel Gea González, Calzada de Tlalpan 4800, Col. Sección XVI, México, DF 14080,

ba 100% de fibrina. Al final del estudio todas presentaron más de 90% de granulación. No se presentaron efectos colaterales ni dermatitis por contacto.

CONCLUSIÓN: en esta serie de 8 pacientes el ácido hialurónico en crema al 0.2% fue efectivo para el tratamiento de las úlceras por presión estadios III y IV con presencia de hipoalbuminemia.

PALABRAS CLAVE: *úlceras de piel, úlcera por presión, ácido hialurónico, hipoalbuminemia, cicatrización.*

Introducción

Las úlceras por presión son una causa importante de morbilidad y mortalidad en hospitales y asilos, sobre todo en pacientes de edad avanzada.¹ La evolución de estas heridas suele ser crónica y tiene un fuerte impacto económico. Se calcula que el costo de cicatrizar una herida, según su estadio y la profundidad, oscila entre 500 y 40,000 dólares.¹ Las recaídas son frecuentes si no son eliminados los factores de riesgo. Es importante proporcionar un ambiente adecuado para la cicatrización de la úlcera conservando la humedad en este micro ambiente sin que exista exceso de exudado, ya que se ha demostrado desde hace más de cuarenta años que acelera el proceso de cicatrización.²

Las úlceras por presión se clasifican de acuerdo con la profundidad de los tejidos dañados.³ Se conoce como estadio o categoría 1 a la presencia de eritema que no blanquea a la presión, en una piel intacta localizada usualmente sobre prominencias óseas. El estadio o categoría 2 corresponde a la pérdida parcial del espesor de la dermis, presentándose como una ampolla de contenido seroso o serosanguinolento, o una úlcera superficial. El estadio o categoría 3 se refiere a la pérdida completa de la dermis y la epidermis, observándose el tejido celular subcutáneo, sin exposición de hueso, músculo o tendón. Puede incluir socavamiento o túneles de las úlceras y la profundidad de éstas depende en gran parte de la topografía. La categoría 4 corresponde a la pérdida completa del tejido, con exposición de hueso, articulación, tendón o músculo. Estas úlceras suelen ir acompañadas de túneles o socavamiento. La profundidad de estas lesiones depende de la topografía, y la presencia de osteitis u osteomielitis no es infrecuente. Existe una categoría adicional en la cual se sospecha daño a tejido profundo, pero la piel sólo muestra cambios en la coloración.³ Las úlceras estadios III y IV son consideradas como graves por ser de espesor total, y su cicatrización es mucho más difícil.⁴

La base del manejo de este tipo de lesiones consiste en liberar la presión existente en el área dañada mediante la movilización continua para disminuir el riesgo atribuible

CONCLUSIONS: In this series of 8 patients, 2% hyaluronic acid cream was effective in the treatment of stages III and IV pressure ulcers in the presence of hypoalbuminemia.

KEY words: *skin ulcer, pressure ulcer, hyaluronic acid, hypoalbuminemia, wound healing.*

a la isquemia. Sin embargo, existen otros factores importantes como la fricción, humedad, comorbilidades, y el estado nutricional del paciente. Se ha demostrado que este último es fundamental, ya que correlaciona de manera directa con la severidad de las úlceras tanto en el tamaño como en la profundidad, y dificulta la cicatrización.⁵ La frecuencia de úlceras por presión en pacientes desnutridos es de 34.8%, comparado con el 20.6% de los que tienen buena nutrición.⁶ Mas aún, se ha considerado que ninguna úlcera cicatrizará si el paciente tiene niveles de albúmina menores a 2.1 g/dL si no se establece una estrategia nutricional.⁵ Además, una cifra de hemoglobina baja disminuye el aporte sanguíneo y, con ello, la oxigenación de tejidos.⁷ Se debe considerar a estos pacientes “en estrés” y evaluar sus requerimientos calóricos, proteicos y de micronutrientes.

En el manejo tópico de las úlceras por presión existen apósitos de diferentes materiales y grados de absorción como gasas simples, películas transparentes, hidrocoloides, alginatos de calcio, entre otros.⁸ Recientemente, se han comenzado a utilizar agentes biológicos como matrices de colágeno, ácido hialurónico, u otros proteoglicanos.

Existen pocos estudios que evalúen el uso de ácido hialurónico tópico en crema para el manejo de úlceras por presión. El ácido hialurónico es un polisacárido del tipo de glucosaminoglucanos que presenta una función estructural en la dermis; su textura es viscosa y, en los seres humanos, se concentra en mayor cantidad en las articulaciones, el cartílago y la piel.^{8,9} Está constituido por cadenas de carbohidratos complejos, formando espirales con un peso molecular medio de 2 a 4 millones. Presenta la propiedad de retener grandes cantidades de agua.⁹

Debido a que el ácido hialurónico es un componente de la matriz extracelular y el tejido de granulación, postulamos que el uso de este agente en úlceras por presión en pacientes desnutridos (con albúmina menor a 3.4 g/dL) provocará una mejoría en las características del lecho de la herida y disminuirá el tamaño de la misma.

Material y Métodos

Diseñamos un estudio clínico abierto, prospectivo, longitudinal. De manera consecutiva se seleccionaron 8 pacientes, de cualquier edad, que presentaran úlceras por presión en cualquier topografía, con estadios III y IV del sistema internacional de clasificación,³ con albúmina sérica menor a 3.4 g/dL, que no tuvieran infección activa profunda o evidencia de osteomielitis (tabla 1). Los pacientes acudieron a la CICHE del Hospital General Dr. Manuel Gea González. Ciertos pacientes presentaron comorbilidades como diabetes, hipertensión, entre otros, pero no fueron excluidos por ello. Algunos habían recibido tra-

tamientos previos, con apósito hidrocoloide o alginato de calcio, hasta una semana antes de su inclusión en el protocolo, con resultados variables. El tratamiento de las úlceras consistió en aplicar el ácido hialurónico en crema al 0.2% sobre el lecho de la herida cada 24 horas, previo aseo con agua y gasa estéril. Posteriormente, las heridas fueron cubiertas con gasas no adherentes. El seguimiento se realizó semanalmente por un período máximo de 6 semanas. El tamaño de la úlcera y las características del lecho fueron evaluados en cada visita por el mismo dermatólogo. Para la medición de las úlceras se utilizó el programa ImageJ, con etiquetas precalibradas adheridas

Tabla 1. Datos clínicos y de laboratorio, y porcentaje de reducción de las úlceras.

NÚM. PACIENTE	1	2	3	4	5	6	7	8
Edad (años)	90	64	72	55	53	75	82	66
Localización	Sacro	Sacro	Isquion	Espalda	Sacro	Espalda	Trocánter	Sacro
Nivel albúmina g/dl	1.9	1.9	2.8	2.9	2.3	1.5	2.9	1.4
Comorbilidades	Fractura cadera izquierda	Diabetes amputación supracondilea	Amputación infracondilea	Diabetes, hipertensión arterial	Diabetes, TCE****, alcoholismo	Paraplejia desnutrición	Luxación cadera	Diabetes, hipertensión arterial, fístula vesicovaginal
Manejo previo	Alginato Allevyn	Parche hidrocoloide	Parche hidrocoloide	Ninguno	VAC***	Parche hidrocoloide	Alginato de calcio	Alginato de calcio
Tamaño inicial (cm ²)	1.78	2.10	1.16	11.49	10.68	69.0	6.24	5.76
% inicial G* F**	G 100 F 0	G 0 F 100	G100 F 0	G 80 F 20	G 100 F 0	G 95 F 5	G 70 F 30	G 100 F 0
Tamaño final (cm ²)	0	0.57	0.38	0	1.44	65.0	3.13	3.92
% final	-	G 100 F 0	G 100 F 0	-	G 100 F 0	G 100 F 0	G 90 F 10	G 100 F 0
% reducción área (cm ²)	100	72.8	67.2	100	86.5	5.79	49.84	31.94
G* Granulación F** Fibrina VAC*** Vacuum assisted closure TCE****Traumatismo craneoencefálico								



Figura 1. Paciente No. 2 muestra lecho de la úlcera cubierto de fibrina 100% al inicio del estudio.



Figura 2. Paciente No. 2 se eliminó la fibrina, dejando el lecho cubierto por tejido de granulación completamente, así como reducción en el área de la úlcera.



Figura 3. Paciente No. 1 muestra lecho de la úlcera cubierto de tejido de granulación 100%, bordes irregulares bien delimitados y un mínimo exudado seroso.

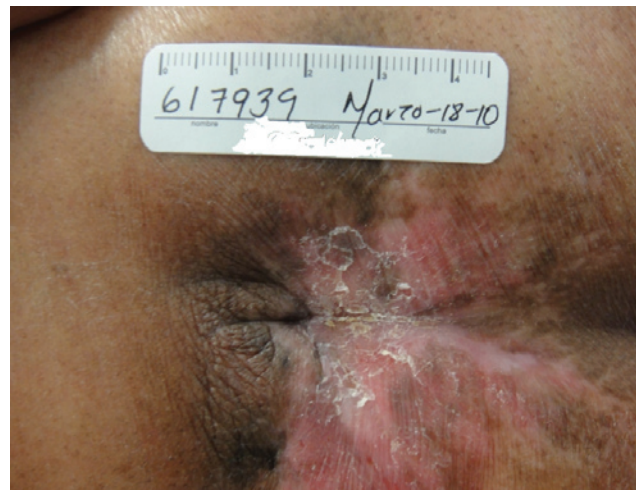


Figura 4. Paciente No. 1 completa reepitelización después de 4 semanas.

al borde de la úlcera. Este programa es de distribución gratuita y ha sido previamente validado para este uso. Se tomó control iconográfico en cada evaluación y se elaboró una plantilla para recolectar los datos. Las características del lecho de las úlceras fueron determinadas de manera subjetiva calculando el porcentaje de necrosis (negro), fibrina (amarillo) y granulación (rojo) para un total de 100%. El exudado se evaluó por cantidad y características del mismo. Todos los niveles de albúmina fueron analizados en el laboratorio central del mismo hospital.

Resultados

Se incluyó a 8 pacientes, 4 hombres y 4 mujeres. La edad osciló entre 53 y 90 años, con un promedio de 69.6 años.

El tiempo de evolución de las úlceras varió desde 1 mes hasta 2 años ($m=9.6$ meses). La topografía sacra se presentó en 4 de 8 pacientes, 2 en la espalda, 1 en trocánter izquierdo y 1 en isquion izquierdo. Las características iniciales de las úlceras se encuentran expuestas en la tabla 1.

Todos los pacientes mostraron mejoría en el tamaño de la úlcera: 5 de 8 pacientes presentaron reducción en el área de la úlcera superior al 50%, 2 de ellos con cierre completo de la herida a las 6 semanas de 100%. En cuanto a las características del lecho, inicialmente todas presentaron más del 50% de granulación, excepto una con 100% de fibrina. Al final del estudio todas exhibieron más de 90% de granulación (fotografías 1 a 4).

El promedio de los niveles de albúmina sérica fue de

2.2 g/dl (1.4-2.9) y las cifras más bajas (1.4, 1.5 g/dl) coincidieron con los 2 pacientes con menor porcentaje de área reducida. No obstante, es interesante mencionar que aun con hipoalbuminemia en el 100% de los pacientes, la evolución de las úlceras fue: cierre completo en 2 de los pacientes; 3 de 8 pacientes con cierre entre el 50-100%; 1 con mejoría entre 30-50%; y sólo uno de ellos con respuesta menor a 30% de porcentaje de reducción del área. Ninguno de los pacientes desarrolló datos clínicos de infección o aumento de las dimensiones finales de las úlceras, tampoco presentaron otras complicaciones inherentes al tratamiento.

Discusión

En nuestro estudio todos los pacientes mostraron una mejoría significativa de las úlceras, incluso con cierre completo en un máximo de 6 semanas de tratamiento y sin desarrollo de efectos adversos, locales o sistémicos, secundarios al uso de ácido hialurónico crema al 0.2%. Los pacientes que no presentaron resolución completa de las lesiones fueron aquellos que tenían comorbilidades preexistentes y en quienes no fue posible eliminar el factor determinante, que es la isquemia prolongada en los sitios de presión, ya que están bajo el cuidado de un solo familiar. Uno presentó descontrol metabólico con hiperglucemia y requirió hospitalización durante una semana, en otro se diagnosticó una fractura trocantérica contralateral a la úlcera. Es probable que, de eliminar factores de riesgo asociados y control de comorbilidades, la tasa de respuesta con el ácido hialurónico sea mayor. Además, es importante mencionar que las úlceras evaluadas en este estudio son grado III-IV, por lo tanto, la profundidad es mayor y el tiempo necesario de resolución también.

Las úlceras por presión continúan siendo un importante problema de salud en pacientes de edad avanzada, desnutridos, o en aquellos con dificultad para la movilización, y los costos son elevados. Parte fundamental de este tratamiento es la movilización constante para evitar tiempos de isquemia prolongados. Las úlceras por presión se desarrollan en sitios propensos a isquemia, a partir de las 2 horas de mantener una presión mayor de 70 mmHg.¹⁰ Las personas con imposibilidad o dificultad para la movilización, aquellas con sensibilidad disminuida, las que están en tratamiento con inmunosupresores o corticosteroides u otros fármacos que inhiban la cicatrización, así como aquellas con comorbilidades no controladas, son las que están en mayor riesgo de desarrollarlas. La escala de Braden es un elemento pronóstico útil para determinar, de manera objetiva, el riesgo de desarrollar este tipo de úlceras.¹¹ Un buen estado nutricional es bá-

sico para acelerar la cicatrización, y tanto macro como micronutrientes deben estar presentes en la dieta. Se ha destacado a la albúmina como uno de los factores principales para pronosticar el desarrollo de úlceras por presión así como su evolución. Entre otros parámetros se menciona también a la prealbúmina, la transferrina y la presencia de linfopenia.¹² El proceso de cicatrización de una herida depende de varios factores, entre ellos la nutrición adecuada, el aporte sanguíneo, el estado inmunológico, y disminuir o evitar fuerzas mecánicas.¹³ Las fases de la cicatrización son: hemostasia, proliferación, reparación y remodelación, y se habla de una cicatrización completa hasta 2 años después del insulto.

Los niveles séricos de albúmina se consideran el mejor indicador del estado nutricional, valores menores a 3,5 g/dL tienen mayor probabilidad de infección, tiempo de estancia intrahospitalaria, mayor permanencia en terapia crítica, así como costos elevados y mortalidad aumentada.¹⁴ Se calcula un 15% de morbimortalidad aumentada si el nivel sérico disminuye de 3,5 a 3,0 g/dL. En pacientes con menos de 2 g/dL este porcentaje de morbimortalidad se eleva significativamente a más del 90%.¹⁴

G. Scivoletto y colaboradores realizaron un estudio de pacientes con lesión medular y úlceras por presión, estableciendo su relación con anemia y alteración de proteínas séricas.¹² Observaron una disminución del aprovechamiento de depósitos de hierro en el sistema reticuloendotelial así como inhibición en la síntesis hepática de albúmina. Estos factores se conocen desde hace mucho tiempo para el desarrollo y la perpetuación de úlceras por presión: un estudio publicado en 1986 determinó la prevalencia de estas úlceras en pacientes hospitalizados y los factores de riesgo asociados, entre los que destacaron hipoalbuminemia, incontinencia fecal y fracturas.¹⁵ Niveles de albúmina sérica severamente baja se consideran por debajo de 2.4 g/L. Un estudio reciente reporta 2 casos con hipoalbuminemia severa, uno de ellos un paciente con lesión medular y úlceras por presión, y el otro con falla renal y HIV, ambas patologías con una causa común, la inflamación y la infección, lo que predispone a un estado catabólico.¹⁶ Además, la hipoalbuminemia *per se* predispone a disminución de la presión oncótica intravascular, favoreciendo la extravasación de líquido y el edema, que proporciona un ambiente propicio para el desarrollo de úlceras por presión.

Existen numerosos tratamientos tópicos para acelerar la cicatrización. El ácido hialurónico forma parte de la matriz extracelular y su presencia es indispensable para la reparación de los tejidos. Parte de las propiedades de esta molécula es atraer células inflamatorias, mesenquimales y

epiteliales, además promueve la angiogénesis. En heridas crónicas ayuda a disminuir el exudado y tiene una acción fibrogénica y vasoprotectora en el tejido inflamado.¹⁷

En 2007, Barrois y colaboradores evaluaron el uso de ácido hialurónico, en crema y en gasas, en úlceras por presión grados II-IV en 21 pacientes, mostrando una tasa de reepitelización mayor del 50% en casi la mitad de los pacientes.¹⁸ Los antecedentes benéficos del ácido hialurónico en crema ya se habían evaluado desde la década de 1960,² y en 1996 Liguori y colaboradores¹⁹ estudiaron a 134 pacientes que habían recibido radioterapia por carcinomas en cabeza, cuello, mama y pelvis, tratados con ácido hialurónico en crema 0.2% para prevenir el desarrollo de epitelitis aguda por radiación.

Conclusión

Decidimos realizar este estudio para valorar el grado de mejoría de las úlceras por presión con el ácido hialurónico en crema al 0.2%, con lo cual concluimos que es una buena opción de tratamiento que mejora las características de las úlceras y ayuda a acelerar el proceso de cicatrización. Sin embargo, es importante recalcar que el tratamiento es multidisciplinario y, además de los recursos económicos, debemos contar con personal capacitado y dispuesto a colaborar.

REFERENCIAS

1. Brem H, Lyder C. "Protocol for the successful treatment of pressure ulcers". *Am J Surg* 2004; (Suppl 1A):188: 9-17.
2. Winter GD. "Formation of the scab and the rate of epithelialisation of superficial wounds in the skin of the young domestic pig". *Nature* 1962; 193: 293-294.
3. European Pressure Ulcer Advisory Panel and National Pressure Ulcer Advisory Panel. Prevention and treatment of pressure ulcers: quick reference guide. Washington DC: National Pressure Ulcer Advisory Panel; 2009. (www.epuap.org/guidelines/Final_Quick_Prevention.pdf).
4. Chiffman J, Golinko MS, Yan A, Flattau A, Tomic-Canic M, Brem H. "Operative debridement of pressure ulcers". *World J Surg* 2009; 33: 1396-1402.
5. Fontaine J, Raynaud-Simon A. "Pressure sores in geriatric medicine: the role of nutrition". *Presse Med* 2008; 37(7-8): 1150-1157.
6. Ek AC, Unosson M, Larsson J, Von Schenck H, Bjurilf P. "The development and healing of pressure sores related to the nutritional state". *Clin Nutr* 1991; 10: 245-250.
7. Fuoco U, Scivoletto G, Pace A, Vona VU, Castellano V. "Anemia and serum protein alteration in patients with pressure ulcers". *Spinal cord* 1997; 35(1): 58-60.
8. Lyder CH. "Pressure ulcer and management". *JAMA* 2003; 289(2): 223-226.
9. Meyer L J, Syern R. "Age-dependent changes in hyaluronan in human skin". *J Invest Dermatol* 1994; 102(3): 385-389.
10. Kosiak M, Kubicek WG, Olson M, Danz JN, Kottke FJ. "Evaluation of pressure as a factor in the production of ischial ulcers". *Arch Phys Med Rehabil* 1958; 39(10): 623-629.
11. Braden BJ, Bergstrom N. "Clinical utility of the Braden scale for Predicting Pressure Sore Risk". *Decubitus* 1989; 23(3): 44-6, 50-1.
12. Scivoletto G, Fuoco U, Morganti B, Cosentino E, Molinari M. "Pressure sores and blood and serum dysmetabolism in spinal cord injury patients". *Spinal Cord* 2004; 42: 473-476.
13. Margaret A. Fonder, Lazarus GS, Cowan DA, Aronson-Cook B, Kohli AR, et al. "Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings". *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 185-206.
14. Kaminsky VM, Blumeyer JT, Blumeyer JT Jr. "Albumin supplementation: Starling's law as a guide to therapy and literature review". *Nutrition in Critical Care* 2010: 143-157.
15. Allman RM, et al. "Pressure sores among hospitalized patients". *Ann Intern Med* 1986; 105(3): 337-342.
16. Zemlin AE, Burgess LJ, Engelbrecht A. "Two causes of severe hypoalbuminemia (<10 g/L)". *Nutrition* 2009; 25(10): 1006-10010.
17. Ortonne JP. "A controlled study of the activity of hyaluronic acid in the treatment of venous leg ulcers". *J Dermatol Treat* 1996; 7: 75-81.
18. Barrois B, et al. "Efficacy and tolerability of hyaluronan (ialuset) in the treatment of pressure ulcers: A multicentre, non-randomised, pilot study". *Drugs R D* 2007; 8(5): 267-273.
19. Liguori V, Guillemin C, Pesce GF, Mirimanoff RO, Bernier J. "Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy". *Radiother Oncol* 1997; 42: 155-161.